

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA AOÛT 2024

### FOCUS

Le nirsévimab protège-t-il le nourrisson contre l'hospitalisation due au VRS ?

Le nirsévimab est un anticorps monoclonal qui peut être administré en dose unique aux nouveau-nés et aux enfants jusqu'à l'âge d'un an, au cours de leur première saison du VRS. Chez les enfants à haut risque, une administration est également recommandée au cours de la deuxième année de vie. Le nirsévimab réduit le nombre d'hospitalisations liées au VRS et présente un profil de sécurité acceptable.

### ACTUALITÉS

L'EMA dit non au lécanémab contre l'Alzheimer : pourquoi ?

Le 25 juillet, l'EMA a rendu un avis négatif concernant la demande d'autorisation du lécanémab (Leqembi®), un médicament contre la maladie d'Alzheimer. Cet avis de l'EMA a été fortement relayé par les médias. **L'efficacité clinique du lécanémab apparaît très limitée et les risques sont réels.**

Arrêt de remboursement du Xarelto® 10, 15 et 20 mg (rivaroxaban) : que faire ?

Fin juin 2024, Bayer annonçait la fin du remboursement pour le Xarelto® 10, 15 et 20 mg à partir du 1er septembre 2024. Les conséquences pour le patient peuvent être importantes. Qu'est-ce que cela implique concrètement pour vous, en tant que médecin ou pharmacien ?

Le Répertoire "édition 2024" : dernière série de chapitres mis à jour

L'**introduction** ainsi que les chapitres suivants du Répertoire viennent d'être mis à jour et publiés: **Sang et coagulation, Gynéco-obstétrique, Douleur et fièvre, Système nerveux, Oto-rhino-laryngologie et Médicaments divers**. Voici un aperçu des principales modifications et nos remerciements aux experts.

### NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

#### Arrêts de remboursement

- épinéphrine (Adrenaline Sterop® et Adrenaline (Tartrate) Sterop®)
- rivaroxaban (Xarelto®)

#### Arrêts de commercialisation

- diflucortolone + isoconazole (Travocort®)
- éfavirenz (Efavirenz Mylan®)
- penciclovir (Vectavir®)
- pralsétinib (Gavreto®)

#### Indisponibilités critiques

- olanzapine pour injection IM (Zypadhera®)

## Le nirsévimab protège-t-il le nourrisson contre l'hospitalisation due au VRS ?

### Message clé

- Le nirsévimab est un anticorps monoclonal qui peut être administré chez la plupart des enfants en une dose unique au cours de leur première saison de VRS. Ce n'est que chez les enfants à haut risque que le nirsévimab est recommandé aussi bien pendant la première que pendant la deuxième année de vie.
- Deux études randomisées de phase III et un « *rapid review* » du KCE montrent que le nirsévimab est efficace, tant chez les nourrissons prématurés que les nourrissons nés à terme, pour prévenir l'infection par le VRS (efficacité de 75%) et/ou l'hospitalisation due à une infection par le VRS (efficacité de 79%)<sup>1-3</sup>.
- L'étude ouverte HARMONIE confirme les conclusions du rapport KCE et conclut aussi que l'administration du nirsévimab est associée à une réduction du risque d'hospitalisation liée au VRS (efficacité de 83,2%)<sup>4</sup>.
- Il existe désormais deux stratégies de prévention du VRS : la vaccination maternelle pendant la grossesse avec le vaccin Abrysvo® ou l'administration de nirsévimab au jeune nourrisson. Selon l'Avis (9760) du CSS, il est possible de choisir entre l'une de ces deux stratégies chez la plupart des nourrissons. Dans certains cas spécifiques (par exemple chez les nourrissons à haut risque), il pourrait être envisagé d'administrer du nirsévimab aux nourrissons nés de mères vaccinées. Le CSS recommande également de remplacer le palivizumab par le nirsévimab chez les enfants à haut risque.
- Le nirsévimab est actuellement remboursé, contrairement au vaccin Abrysvo® (situation au mois d'août 2024).

### En quoi cette étude est-elle importante ?

- Le VRS est une cause majeure d'infections virales des voies respiratoires inférieures chez les enfants de moins de 2 ans. Dans les pays à revenu élevé, 26,2% des enfants sont infectés par le VRS au cours de leur première année de vie. Le taux d'hospitalisations associées au VRS varie entre 1,8% et 2,2% chez les enfants de moins d'un an<sup>5,6</sup>.
- L'anticorps monoclonal nirsévimab a été autorisé par l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour la prévention du VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons au cours de leur première saison de VRS. Contrairement au palivizumab, le nirsévimab ne doit être administré au nourrisson qu'une seule fois au cours d'une saison de VRS, ayant une durée d'action de 5 mois.
- Dans deux études randomisées de phase III, le nirsévimab était associé à une réduction significative du nombre de cas d'infections des voies respiratoires inférieures à VRS. Dans la première étude (étude Nirsevimab), qui portait sur des nourrissons prématurés (âge gestationnel compris entre 29 et 35 semaines), l'efficacité était de 70,1% pour la prévention des infections des voies respiratoires inférieures à VRS et de 78,4% pour la prévention des hospitalisations<sup>1</sup>. Ce qui correspond à des NNT (number needed to treat) de respectivement 15 et 31. La deuxième étude randomisée (étude MEDLEY), qui portait sur des nourrissons peu prématurés (semaine 35 d'âge gestationnel) et des nourrissons nés à terme, a montré une efficacité de 76,4% (NNT de 24) pour la prévention des infections des voies respiratoires inférieures à VRS et de 76,8% (NNT de 67) pour la prévention des hospitalisations associées au VRS<sup>2</sup>.
- Une analyse par le KCE<sup>3</sup> de ces deux études randomisées de phase III conclut, après avoir regroupé les résultats, que le nirsévimab a une efficacité de 75% (NNT de 19) contre les infections des voies respiratoires inférieures confirmées par le VRS et de 79% contre les hospitalisations associées au VRS (NNT de 47).
- Le présent article se penche sur l'étude HARMONIE, une étude menée en conditions réelles, récemment publiée, qui n'a pas encore été abordée dans l'analyse du KCE<sup>4</sup>.

### Conception de l'étude

- L'étude HARMONIE est une étude pragmatique, ouverte, sponsorisée par le fabricant, menée entre août 2022 et février 2023 dans 253 centres différents en France, en Allemagne et en Grande-Bretagne, et ayant comparé le traitement par nirsévimab aux soins habituels (pas de traitement

préventif).

- Ont été inclus des enfants âgés de 12 mois ou moins, nés à un âge gestationnel de 29 semaines ou plus. L'étude incluait donc aussi bien des enfants nés prématurément que des enfants nés à terme.
- Le critère d'évaluation primaire était l'hospitalisation pour une infection des voies respiratoires inférieures à VRS. La survenue d'une infection très grave des voies respiratoires inférieures à VRS était un critère d'évaluation secondaire (saturation en oxygène < 90% et nécessité d'une supplémentation en oxygène).
- Les effets indésirables non graves ont été enregistrés et évalués jusqu'à 31 jours après l'administration du médicament. Les effets indésirables graves ou les effets indésirables spécifiques tels que réactions allergiques ou thrombopénie ont été évalués jusqu'à 12 mois après le traitement.

## Résultats en bref

- Au total, 8 058 enfants ont été inclus, dont 4 037 ont reçu du nirsévimab et 4 021 les soins habituels (pas de traitement préventif). 85,2% de ces enfants étaient nés à un âge gestationnel de 37 semaines ou plus. Une proportion significative d'enfants était donc née à terme, ce qui rend cette population représentative de la population en pratique quotidienne selon les auteurs.
- Dans le groupe nirsévimab et dans le groupe témoin, respectivement 11 enfants (0,3%) et 60 enfants (1,5 %) ont été hospitalisés pour une infection des voies respiratoires inférieures à VRS, ce qui correspond à une efficacité de 83,2% (IC à 95% de 67,8 à 92 ; p< 0,001) au cours de la saison VRS 2022-2023 pour éviter l'hospitalisation (number needed to treat ou NNT de 83).
- Dans le groupe nirsévimab et dans le groupe témoin, respectivement 5 enfants (0,1%) et 19 enfants (0,5%) ont été hospitalisés pour une infection à VRS très grave ayant nécessité une supplémentation en oxygène, ce qui correspond à une efficacité de 75,7% (IC à 95% de 32,8 à 92,9 ; p=0,004) (NNT de 250).
- Sécurité : dans le groupe nirsévimab et dans le groupe témoin, des effets indésirables sont survenus chez respectivement 36,8% et 33% des enfants. Dans le groupe nirsévimab, 2,2% de ces effets étaient graves, contre 1,7% dans le groupe témoin (Number Needed to Harm ou NNH de 200).

## Limites de l'étude

- L'étude était ouverte, ce qui comporte un risque de biais. Il s'agit d'une étude sponsorisée par le fabricant.
- L'étude ne permet pas de se prononcer sur les effets en termes de mortalité et d'admission en soins intensifs.
- L'étude a été menée au cours d'une période spécifique (la saison VRS 2022-2023), durant laquelle les taux d'infection étaient assez élevés. Plus le risque de base est élevé, plus l'effet d'une intervention sera important, ce qui peut se traduire par un NNT plus faible que lors de saisons VRS « classiques ». Notons toutefois que les résultats sont similaires à ceux des études de phase III ayant évalué le nirsévimab. Le NNT pour prévenir l'hospitalisation était similaire à celui de l'étude MEDLEY, qui elle aussi portait essentiellement sur le traitement de nourrissons nés à terme.
- En raison de la nature pragmatique de l'étude, les enfants à haut risque (voir le tableau 1, tels que définis par le CSS) étaient peu représentés dans cette étude et ce groupe n'a pas été spécifiquement évalué.

Enfants à risque accru d'une forme sévère d'infection à VRS
<b>Maladie pulmonaire chronique du prématuré ayant nécessité une prise en charge médicale (corticothérapie chronique, traitement diurétique ou oxygène d'appoint) à tout moment au cours des six mois précédant le début de la deuxième saison de circulation du VRS.</b>
<b>Cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative.</b>
<b>États d'immunosuppression.</b>
<b>Syndrome de Down.</b>
<b>Mucoviscidose.</b>
<b>Maladie neuromusculaire.</b>
<b>Anomalies congénitales des voies respiratoires.</b>

**Tableau 1** : enfants à risque tels que définis dans l'Avis du CSS

## Que dit le Conseil Supérieur de la Santé (CSS)?

- L'Avis actuel du Conseil Supérieur de la Santé (CSS) a été publié en décembre 2023, avant que les résultats définitifs de l'étude HARMONIE ne soient disponibles.
- Il convient de noter que ces recommandations sont temporaires et qu'elles seront mises à jour lorsque de nouvelles données pertinentes sur les deux outils de prévention.
- Les deux nouvelles interventions préventives, le nirsévimab et la vaccination pendant la grossesse (Voir Folia de janvier 2024 sur la vaccination contre le VRS pendant la grossesse), seront disponibles sur le marché belge pour la saison 2024-2025.
- Selon l'Avis du CSS, il est possible de choisir entre l'une de ces deux stratégies chez la plupart des nourrissons, pour la saison 2024-2025. Le CSS n'émet pas de préférence et laisse le choix aux parents ou aux prestataires de soins de santé.
- Le CSS ne recommande pas de combiner les deux produits, sauf dans certaines situations particulières (voir "+ plus d'infos").
- Le nirsévimab peut être administré à la naissance ou au cours du programme de vaccination régulier (rattrapage) à tous les nourrissons de moins d'un an au début de la saison de circulation du VRS, ou dès la naissance pour les nourrissons nés pendant la saison de circulation du VRS. La dose recommandée est de 50 mg chez les bébés de < 5 kg et de 100 mg chez les bébés de  $\geq$  5 kg.
- Chez les enfants à haut risque, le nirsévimab est recommandé aussi bien pendant la première année de vie que pendant la deuxième année de vie. Une seule administration de nirsévimab est recommandée par saison.
- Le palivizumab et le nirsévimab ne doivent pas être combinés. Le CSS recommande de remplacer le palivizumab par le nirsévimab, étant donné son calendrier d'administration plus simple.

## Commentaires du CBIP

- Plusieurs études randomisées avaient déjà montré que le nirsévimab réduisait le nombre d'infections et d'hospitalisations liées au VRS, tant chez les nourrissons prématurés que chez les nourrissons nés à terme.
- Ceci est confirmé dans l'étude HARMONIE, une étude ouverte menée en conditions réelles. Le nirsévimab a permis d'éviter 1 hospitalisation pour 83 nourrissons traités (NNT).
- Cette étude n'ayant inclus que peu d'enfants prématurés et n'ayant pas fait de distinction en fonction des facteurs de risque, elle permet difficilement de se prononcer sur l'efficacité du nirsévimab dans les groupes à risque (voir le tableau 1).
- L'efficacité du nirsévimab n'a pas été comparée à celle de l'anticorps monoclonal qui existe déjà, à savoir le palivizumab. (Pour information, une *Cochrane Review* de 2021 sur l'efficacité du palivizumab avait trouvé un NNT de 46 pour éviter une hospitalisation liée à un problème respiratoire. Pour éviter un décès, le NNT était de 143).<sup>7</sup>
- Le nirsévimab semble avoir un profil de sécurité acceptable, mais son profil de sécurité après 12 mois et chez les enfants à haut risque n'est pas documenté.
- D'autres études sont nécessaires, comparant la vaccination maternelle (éventuellement en association avec le nirsévimab) au traitement par nirsévimab, en vue de pouvoir déterminer la meilleure stratégie de prévention.
- Le nirsévimab sera remboursé sous conditions (chapitre IV, a priori) :
  - Remboursé une seule fois s'il est utilisé en monothérapie chez un nouveau-né ou un nourrisson de moins de 13 mois au cours de sa première saison de VRS.
  - La mère ne doit pas encore avoir été vaccinée avec le vaccin contre le VRS (Abrysvo®), sauf dans les cas spécifiques précisés dans l'Avis du CSS de décembre 2023 (voir ci-dessus sous "+ plus d'infos").
- À l'heure actuelle, le vaccin contre le VRS (Abrysvo®) n'est pas remboursé (situation au mois d'août 2024).

## Noms des spécialités concernées :

- Vaccin contre le VRS pour la femme enceinte : Abrysvo® (voir Répertoire)
- Nirsévimab : Beyfortus®

- Palivizumab : Synagis® (voir Répertoire)

## Sources

- 1 Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, et al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2020;383(5):415-25
- 2 Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca-Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med*. 2022;386(9):837-46.
- 3 [https://kce.fgov.be/sites/default/files/2023-12/2023-60RSV\\_Nirsevimab\\_Infection\\_Infants.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/2023-12/2023-60RSV_Nirsevimab_Infection_Infants.pdf) (18 décembre 2023)
- 4 *N Engl J Med* 2023;389:2425-35. DOI: 10.1056/NEJMoa2309189 (main study)
- 5 Y. Li, X. Wang, D. M. Blau, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet*, 2022. 399(10340): p. 2047-2064. 10.1016/s0140-6736(22)00478-0
- 6 J. G. Wildenbeest, M. N. Billard, R. P. Zuurbier, et al. The burden of respiratory syncytial virus in healthy term-born infants in Europe: a prospective birth cohort study. *Lancet Respir Med*, 2023. 11(4): p. 341-353. 10.1016/s2213-2600(22)00414-3
- 7 Garegnani L, Styrnisdóttir L, Roson Rodriguez P, Escobar Liquitay CM, Esteban I, Franco JVA. Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 11. Art. No.: CD013757. DOI: 10.1002/14651858.CD013757.pub2. Accessed 09 July 2024.

## L'EMA dit non au lécanémab contre l'Alzheimer : pourquoi ?

Le 25 juillet 2024, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a émis un avis négatif concernant la demande d'autorisation du lécanémab (Leqembi®), un médicament contre la maladie d'Alzheimer.<sup>1</sup> Cette nouvelle a été largement relayée par les médias, certains affirmant que cet avis négatif était regrettable et qu'il s'agissait d'une occasion manquée pour les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Pourquoi l'EMA a-t-elle émis un avis négatif ? Quelques explications ci-dessous.

**L'EMA a émis un avis négatif parce que le bénéfice très limité en termes de ralentissement du déclin cognitif ne l'emporte pas sur le risque d'effets indésirables graves**, en particulier d'hémorragies cérébrales (ARIA, voir plus loin).

L'EMA s'inquiète aussi du fait que le risque d'ARIA (voir plus loin) est plus prononcé chez les patients porteurs d'un gène particulier codant pour l'ApoE4. Le risque est le plus élevé chez les personnes ayant deux copies de ce gène, or ces personnes sont aussi connues pour être plus à risque de développer la maladie d'Alzheimer.

Pour analyser le profil d'efficacité et de sécurité, l'EMA s'est appuyée sur les résultats de l'**étude CLARITY-AD**, une RCT de phase III publiée dans le *New England Journal of Medicine* et discutée en détail dans notre **article Folia de décembre 2022** : Le buzz autour du lécanémab chez les patients Alzheimer au stade précoce : des attentes qu'il faut tempérer. Voici les points clés de cette étude sur l'efficacité et la sécurité du lécanémab.

- **Efficacité**
  - Critère d'évaluation primaire : à 18 mois, le score CDR-SB (*Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes*) s'était moins détérioré dans le groupe lécanémab (+1,21 point) que dans le groupe placebo (+1,66 point). **La différence dans la variation du score était de -0,45 sur une échelle de 0 à 18**, une différence statistiquement significative (IC à 95% de -0,67 à -0,23).
  - La pertinence clinique de cet effet est incertaine et même remise en question (éditorial du Lancet 2022, communiqué du BMJ 2022, et voir plus loin).
- **Effets indésirables** (lécanémab versus placebo):
  - **Réactions liées à la perfusion**: 26,4% (sévères dans 1,2% des cas) contre 7,4% (sévères dans 0% des cas).
  - **Anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde impliquant un œdème (ARIA-E)**: 12,6% (symptomatiques dans 2,8% des cas, les principaux symptômes étant des céphalées, des troubles visuels et une confusion) contre 1,7% (symptomatiques dans 0% des cas).
  - **Anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde impliquant des microhémorragies et une hémosidérose (ARIA-H)**: 17,3% (symptomatiques dans 0,7% des cas, le principal symptôme étant des vertiges) contre 9,0 % (symptomatiques dans 0,2% des cas).
  - Microhémorragies cérébrales: 14% contre 7,6%.
  - Macrohémorragies cérébrales: 0,6% contre 0,1%.
  - Les patients du groupe lécanémab ont été plus nombreux à **abandonner** le traitement en raison d'effets indésirables: 7% contre 3%.
  - Le *Geneesmiddelenbulletin*<sup>2</sup> signale que dans l'étude de suivi ouverte, trois patients sont décédés, possiblement des suites d'une ARIA, mais ceci est encore en cours d'investigation.

### Commentaires du CBIP

- **L'efficacité clinique du lécanémab est très limitée et les risques sont réels.** Les auteurs d'un article paru dans le *Geneesmiddelenbulletin*<sup>2</sup>, une autre revue d'information indépendante, soutiennent que le lécanémab et deux autres anticorps monoclonaux (aducanumab et donanémab) n'ont pas de place dans le traitement de la maladie d'Alzheimer compte tenu de leur rapport bénéfice/risque défavorable (et, pour l'aducanumab, de son coût élevé aux États-Unis). L'aducanumab a d'ailleurs été retiré du marché américain début 2024 à l'initiative de la firme, après avoir été approuvé de manière controversée par la FDA en 2021 [voir aussi Folia de juillet 2021 à ce sujet], sans jamais avoir été remboursé par la suite, et à peine prescrit<sup>3,4</sup>.
- Il est bien évident que la mise au point d'un traitement efficace contre la maladie d'Alzheimer est un

espoir que partagent toute la communauté scientifique, les patients et leurs aidants proches. **Mais le fait que la médecine n'a jusqu'à présent trouvé aucune réponse substantielle à la maladie d'Alzheimer ne doit pas être utilisé comme argument pour répandre de faux espoirs parmi les patients et les aidants-proches.** C'est également ce que concluent et soutiennent plusieurs experts cités dans le communiqué du *British Medical Journal* du 29 juillet 2024.<sup>5</sup>

## Sources

- 1 EMA. Refusal of the marketing authorisation for Leqembi (lecanemab). 26 July 2024, EMA/337466/2024 - EMEA/H/C/005966
- 2 Schwarz E.P. Nieuwe geneesmiddelen bij Alzheimer. Werkzaamheid niet klinisch relevant. *Gebu.* 2024;58(6):e2024.6.8
- 3 Updates on New Alzheimer's Disease Drugs. Worst Pills, Best Pills. Newsletter article may, 2024
- 4 Dyer O. Aduhelm: Biogen abandons Alzheimer's drug after controversial approval left it unfunded by Medicare. *BMJ* 2024;384:q281 (doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.q281>)
- 5 Mahase E. News. Lecanemab: European drug agency rejects Alzheimer's drug amid debate over efficacy and safety. *BMJ* 2024;386:q1692 (doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.q1692>, Published 29 July 2024)

## Arrêt de remboursement du Xarelto® 10, 15 et 20 mg (rivaroxaban) : que faire ?

### Contexte

La firme Bayer a annoncé fin juin la fin du remboursement du Xarelto® (rivaroxaban) aux dosages de 10, 15 et 20 mg à **partir du 1<sup>er</sup> septembre 2024**. Le dosage de 2,5 mg reste quant à lui remboursable.<sup>1</sup>

Etant donné qu'il s'agit d'un médicament crucial, le CBIP souhaite communiquer à ce sujet.

La décision de Bayer fait suite à un conflit juridique entre la firme et le gouvernement sur les baisses de prix de la spécialité lorsque des équivalents génériques arrivent sur le marché (alors que la firme estime que les dosages de 10, 15 et 20 mg sont toujours sous brevet).

Il s'agit de la situation au 08/08/2024. Le CBIP communiquera sur d'éventuels changements.

Modification 16/08/2024: l'INAMI précise que lors du passage du rivaroxaban à un autre AOD, le remboursement de l'autre AOD peut être demandé sans avoir à demander au préalable l'arrêt de l'autorisation de remboursement du Xarelto®.

### Implications pratiques pour le médecin (à partir du 01/09/2024)

- **Situation 1 : le patient possède une autorisation pour le Xarelto® 10, 15 et 20 mg qui est encore valable et :**
  - **Si vous prescrivez du Xarelto® :** Le Xarelto® lui sera délivré en pharmacie mais ne sera plus remboursé à partir du 1<sup>er</sup> septembre 2024.
  - **Si vous prescrivez le générique ou en DCI (*Dénomination Commune Internationale*) :** le générique lui sera délivré en pharmacie et sera remboursé pour autant que son autorisation initiale de Xarelto® concerne l'un des paragraphes remboursés pour le générique (voir tableau ci-dessous).<sup>2</sup>
- **Situation 2 : vous effectuez une première prescription à un patient pour le rivaroxaban 10, 15 et 20 mg :**
  - **Si vous prescrivez du Xarelto® 10, 15 ou 20 mg :** la demande de remboursement ne doit pas être introduite étant donné que la spécialité n'est plus remboursée. Le pharmacien peut délivrer le Xarelto®, mais il ne sera pas remboursé pour le patient.
  - **Si vous prescrivez le générique :** vous pouvez introduire une demande de remboursement 'a priori' pour le générique. Après accord et prescription, le générique sera remboursé pour le patient.
- **Situation 3 : l'autorisation de remboursement du Xarelto® 10, 15 ou 20 mg du patient expire :**
  - Le Xarelto® 10, 15 et 20 mg n'étant plus remboursé au 1<sup>er</sup> septembre 2024, il n'y a pas de prolongation du remboursement possible.
  - Pour avoir un remboursement, il est nécessaire de faire une nouvelle demande d'autorisation 'a priori' pour le remboursement du générique si la demande concerne l'un des paragraphes repris pour le générique (voir tableau ci-dessous) ainsi qu'une prescription pour le générique.
- **Situation 4 : vous décidez de passer le patient vers un autre anticoagulant oral direct (AOD) :**
  - Vous devez faire une demande de remboursement pour ce médicament. Dans ce cas particulier, il a été rendu techniquement possible d'introduire cette demande sans avoir à demander au préalable l'arrêt de l'autorisation de remboursement du Xarelto® 10, 15 ou 20 mg. Il ne peut y avoir de cumul d'autorisations.
  - Pour un aperçu des indications des autres anticoagulants oraux directs, voir rubrique indications du chapitre 2.1.2.1.2. Anticoagulants oraux directs (AOD).

### Implications pratiques pour le pharmacien (à partir du 01/09/2024)

- **Si le patient se présente avec une ordonnance de Xarelto® 10, 15 ou 20 mg :**
  - En Belgique, le pharmacien n'est pas autorisé à effectuer des substitutions (à l'exception des antibiotiques et antimycosiques en cas d'affections aiguës). Dès lors, vous devez respecter la prescription et délivrer le Xarelto® (qui ne sera pas remboursé au patient).
  - Orientez le patient vers son médecin traitant ou son spécialiste afin que ce dernier puisse lui faire une prescription de rivaroxaban générique ou d'un autre anticoagulant oral direct si le remboursement est souhaité.



## Différences de remboursement entre Xarelto® et les génériques

Début juillet, des génériques étaient disponibles aux dosages de 10, 15 et 20 mg mais leur distribution par les grossistes semble incertaine (situation au 08/08/24). Ceux-ci sont remboursables, **mais pas pour tous les paragraphes du chapitre IV pour lesquels le Xarelto® était remboursé** (voir tableau ci-dessous). Cependant, la grande majorité des patients sont éligibles au remboursement.

Xarelto® 10 mg	Rivaroxaban générique 10 mg
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Boîtes de 10 et 30 comprimés</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Remboursé au chapitre IV§5150000 (a priori) : prévention post-opératoire des événements thromboemboliques veineux (ETEV) selon certains critères.</li> </ul> </li> <li>• <b>Boîtes de 98 comprimés</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Remboursé au chapitre IV§6390000 (a priori) : traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) aiguë <b>OU</b> prolongation du traitement pour la prévention secondaire des récurrences de TVP et d'embolie pulmonaire (EP) <b>OU</b> prévention secondaire à long terme des récurrences de TVP et d'EP, selon certains critères.</li> <li>– Remboursé au chapitre IV§7450000 (a priori) : traitement de l'embolie pulmonaire (EP) aiguë <b>OU</b> prolongation du traitement pour la prévention secondaire des récurrences de TVP et d'EP <b>OU</b> prévention secondaire à long terme des récurrences de TVP et d'EP, selon certains critères.</li> </ul> </li> </ul>	
Xarelto® 15 mg et 20 mg	Rivaroxaban générique 15 et 20 mg
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Remboursé au chapitre IV§6330000 (a priori) : chez les adultes présentant une fibrillation auriculaire non-valvulaire en prévention de l'AVC et de l'embolie systémique selon certains critères (différents de ceux du §12830200) : <b>§ non repris pour la boîte 15 mg de 42 comprimés.</b></li> <li>• Remboursé au chapitre IV§6390000 (a priori) : traitement de la TVP <b>OU</b> prolongation du traitement pour la prévention secondaire des récurrences de TVP et d'EP <b>OU</b> prévention secondaire à long terme des récurrences de TVP et d'EP, selon certains critères.</li> <li>• Remboursé au chapitre IV§7450000 (a priori) : traitement de l'EP aiguë <b>OU</b> prolongation du traitement pour la prévention secondaire des récurrences de TVP et d'EP <b>OU</b> prévention secondaire à long terme des récurrences de TVP et d'EP, selon certains critères.</li> </ul>	
<p><b>Uniquement pour Xarelto® 15 et 20 mg :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Remboursé au chapitre IV§12830200 (a priori) : chez les adultes présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire en prévention de l'AVC et de l'embolie systémique, selon certains critères (différents de ceux du §6330000) : <b>§ non repris pour la boîte 15 mg de 42 comprimés.</b></li> <li>• Remboursé au chapitre IV§12830300 (a priori) : traitement de la TVP aiguë <b>OU</b> traitement prolongé pour la prévention secondaire après une TVP aiguë, chez les patients &lt; 18 ans et selon certains critères.</li> <li>• Remboursé au chapitre IV§12830400 (a priori) : traitement de l'EP aiguë <b>OU</b> traitement prolongé pour la prévention secondaire après une EP aiguë, chez les patients &lt; 18 ans et selon certains critères.</li> </ul>	
<p style="text-align: center;"><b>Rivaroxaban générique 15 mg + 20 mg 49 comprimés</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Remboursé au chapitre IV§6390000 (a priori) : traitement de la TVP aiguë <b>OU</b> prolongation du traitement pour la prévention secondaire des récurrences de TVP et d'EP <b>OU</b> prévention secondaire à long terme des récurrences de TVP et d'EP, selon certains critères.</li> <li>• Remboursé au chapitre IV§7450000 (a priori) : traitement de l'EP aiguë <b>OU</b> prolongation du traitement pour la prévention secondaire des récurrences de TVP et d'EP <b>OU</b> prévention secondaire à long terme des récurrences de TVP et d'EP, selon certains critères.</li> </ul>	

## Sources

1 Communiqué de la firme Bayer à destination des médecins et pharmaciens.

2 INAMI. Remboursement des spécialités pharmaceutiques du chapitre IV et VIII : modèles d'autorisations et validité Consulté le 26 juillet 2024.

## Le Répertoire "édition 2024" : dernière série de chapitres mis à jour

La révision annuelle du Répertoire se fait progressivement, par étapes successives réparties sur l'année. Les deux premières séries de chapitres ont déjà été révisées et publiées en ligne en janvier et avril 2024. C'est aujourd'hui le tour de la troisième et dernière série, à savoir les chapitres : **Introduction, Sang et coagulation, Gynéco-obstétrique, Douleur et fièvre, Système nerveux, Oto-rhino-laryngologie et Médicaments divers.**

Comme chaque année, cette mise à jour a été réalisée avec l'aide de nombreux experts (voir plus loin). Vous trouverez de plus amples informations sur le contenu et la méthodologie des rubriques des différents chapitres dans l'Introduction du Répertoire (voir Intro.2. Guide d'utilisation et fondement scientifique du Répertoire).

Les principales nouveautés des chapitres mis à jour sont détaillées ci-dessous (voir « + plus d'infos »).

### Remerciements aux experts

Lors de la révision annuelle, les différents chapitres du Répertoire sont relus par des experts en chaque matière. Nous avons demandé aux experts de déclarer les intérêts qui pourraient mener à des conflits d'intérêt. Nous remercions les experts qui nous ont envoyé leurs commentaires pour « l'édition 2024 » du Répertoire :

K. Allegaert, J-F Baurain, H. Beele, M. Berlière, A. Berquin, D. Bijl, E. Bottiau, K. Boussery, S. Callens, P. Carillo-Santistevé, R. Cauwels, M. Ceulemans, S. Croubels, C. Daumerie, G. De Backer, T. De Backer, F. De Keyser, E. De Leenheer, G. De Loof, P. De Paepe, A. De Sutter, E. Delgrange, T. Deltombe, J. Devulder, N. D'Haese, P-H Deprez, P. Depuydt, D. Duprez, P. Durez, K. Everaert, B. Keymeulen, G. Laekeman, H. Lapeere, J. Lasudry, R. Lefebvre, J. Longueville, U. Maniewski-Kelner, C. Martin, F. Matthys, B. Morlion, M.C. Nassogne, F. Nobels, A. Peeters, A. Persu, M. Petrovic, C. Pilette, M. Ponchon, D. Reckelbus, H. Reyckler, T. Roisin, S. Rottey, P. Schestraete, J. Schoenen, S. Smet, J-P Thissen, B. Tombal, G. Top, G. T'Sjoen, J. Van Acker, L. Van Bortel, S. Van Daele, L. Vansnick, S. Van Wessel, M. Van Winckel, H. Verhelst, H. Verstraelen, K. Verstraete, J. Warlin, R. Westhovens, C. Wyns.

Nous vous prions de nous excuser si nous avons oublié de mentionner quelqu'un.

**Note** : les noms des experts figurent aussi dans l'introduction du Répertoire sur notre site web.

## Nouveautés médicaments août 2024



### Arrêts de remboursement

- épinéphrine (Adrenaline Sterop® et Adrenaline (Tartrate) Sterop®)
- rivaroxaban (Xarelto®)

### Arrêts de commercialisation


- diflucortolone + isoconazole (Travocort®)
- éfavirenz (Efavirenz Mylan®)
- penciclovir (Vectavir®)
- pralsétinib (Gavreto®)


### Indisponibilités critiques

- olanzapine pour injection IM (Zypadhera®  )

▼: médicaments soumis à une surveillance particulière et pour lesquels la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée (entre autres médicaments contenant un nouveau principe actif, médicaments biologiques).

▼ : médicaments pour lesquels des procédures additionnelles de minimisation des risques *Risk Minimization Activities* : RMA) ont été imposées par l'autorité qui délivre l'autorisation de mise sur le marché (voir Folia mars 2015), telles que du matériel éducatif ou des brochures.

 contre-indication ou réduction de dose en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine entre 30 et 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>).

 contre-indication ou réduction de dose déjà en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), ou en cas d'insuffisance rénale sans précision du degré de sévérité.

Les actualités médicamenteuses de ce mois prennent en compte les changements portés à notre connaissance jusqu'au 26 juillet 2024. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois de septembre.

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 30 août 2024

### Arrêts de remboursement

#### épinéphrine (Adrenaline Sterop® et Adrenaline (Tartrate) Sterop®)

L'Adrenaline Sterop® (chlorhydrate d'épinéphrine) et l'Adrenaline (Tartrate) Sterop® (hydrogénotartrate d'épinéphrine) ne sont désormais plus remboursées. L'épinéphrine est indiquée dans le traitement du choc anaphylactique, de réaction allergique grave et en réanimation cardio-pulmonaire. Il n'existe plus de spécialités remboursées à base d'épinéphrine sous forme d'ampoules, voir 1.9.1. Médicaments de l'hypotension aiguë.

#### rivaroxaban (Xarelto®)

La firme Bayer a annoncé la fin du remboursement du Xarelto® aux dosages de 10, 15 et 20 mg à partir du 1<sup>er</sup> septembre 2024.

Des génériques remboursables semblent désormais disponibles, voir 2.1.2.1.2. Anticoagulants oraux directs (AOD). **Un article plus détaillé reprenant les modalités pratiques est disponible, voir Folia d'août 2024.**

### Arrêts de commercialisation

Cette rubrique concerne les arrêts définitifs de commercialisation. Les spécialités concernées ne sont plus mentionnées dans le Répertoire.

La liste des médicaments indisponibles peut être consultée sur le site de l'AFMPS-Pharmastatut.

### **diflucortolone + isoconazole (Travocort®)**

L'association en crème de diflucortolone et d'isoconazole (Travocort®) n'est plus commercialisée. Elle avait pour indication le traitement des affections mycosiques superficielles de la peau, caractérisées par des phénomènes cutanés fortement inflammatoires ou eczémateux (synthèse du RCP).

D'autres crèmes contenant un corticostéroïde et un antimycosique existent, voir 15.2.5 Associations avec des corticostéroïdes.

Cependant, comme mentionné dans le Répertoire, l'association d'un corticostéroïde avec un antimycosique ne repose pas sur des données probantes. De plus, l'effet anti-inflammatoire du corticostéroïde peut faire croire à la guérison alors que l'infection mycosique n'est pas éliminée.

### **éfavirenz (Efavirenz Mylan®)**

La spécialité à base d'éfavirenz (Efavirenz Mylan®), en arrêt temporaire de commercialisation depuis 2022, ne sera plus commercialisée. Il s'agissait de la dernière spécialité à base d'éfavirenz, un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse indiqué dans le traitement du VIH. Des alternatives existent, voir 11.4.3.1.3. Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

### **penciclovir (Vectavir®)**

La crème à base de penciclovir (Vectavir®) n'est plus commercialisée. Elle avait pour indication le traitement de l'herpès labial. La place des traitements topiques antiviraux est limitée, leur efficacité n'est pas bien établie. Si un traitement local est toutefois instauré, le premier choix sera de l'aciclovir 5% selon la BAPCOC, voir 15.1.4. Antiviraux.

### **pralsétinib (Gavreto®)**

La spécialité à base de pralsétinib (Gavreto®) n'est plus commercialisée. Ce médicament était indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique (synthèse du RCP). Le selpercatinib a la même indication, voir 13.2.2.11. Divers inhibiteurs de protéines kinases.

## **Indisponibilités critiques**

### **olanzapine pour injection IM (Zypadhera® ▼🔴)**

Dans nos précédents Folia, nous avons évoqué l'indisponibilité critique du Zypadhera®, un médicament utilisé dans le traitement de la schizophrénie. L'agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS) avait émis des recommandations concernant cette indisponibilité, voir Folia de février 2024. La disponibilité étant toujours limitée et critique, la Task Force de l'AFMPS a mis à jour ses recommandations (voir communiqué de l'AFMPS du 05/08/2024).

## **Colophon**

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

### **Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)**

T. Christiaens (Universiteit Gent) et  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### **Éditeur responsable:**

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.